

ICP-MS 法测定注射用奈达铂及其原辅料中 23 种元素杂质的含量

黄晓春, 侯金凤, 刘琦, 刘照振, 刘海涛, 车宝泉*

(北京市药品检验研究院, 国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室, 中药成分分析与生物评价北京市重点实验室, 北京 102206)

摘要 目的:建立电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定注射用奈达铂中砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)、银(Ag)、铬(Cr)、铜(Cu)等 23 种元素杂质含量。**方法:**样品直接溶解进样, 采用 ICP-MS 技术, 建立上述 23 种元素杂质的含量测定方法, 并进行相关方法学验证。**结果:**上述 23 种元素杂质的响应值与质量浓度均呈良好的线性关系($r \geq 0.99$)、重复性试验的 RSD 小于 9% ($n=6$)、回收率在 94% ~ 116% ($n=9$) 之间, 均满足方法学验证的要求。国内 4 家企业的注射用奈达铂制剂及其原辅料共 16 批样品中的 23 种元素杂质含量均低于 ICH Q3D 限度的 30%。**结论:**建立的 ICP-MS 方法操作简便, 专属性强、灵敏精密准确; 可为铂类抗肿瘤药物的原辅料和制剂中 23 种元素杂质检测和控制提供参考。

关键词:元素杂质, 注射用奈达铂, ICP-MS 法, 风险评估

中图分类号: R 921.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-3656(2024)06-0584-06

doi:10.19778/j.chp.2024.06.009

Determination of 23 elemental impurities in nedaplatin for injection, nedaplatin and excipients by ICP-MS

HUANG Xiaochun, HOU Jinfeng, LIU Qi, LIU Zhaozhen, LIU Haitao, CHE Baoquan*

(Beijing Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Beijing Key Laboratory of Analysis and Evaluation on Chinese Medicine, Beijing 102206, China)

ABSTRACT Objective: To establish an ICP-MS method for the determination of 23 potential risk elemental impurities including As, Cd, Hg, Pb, Co, Ni, V, Ag, Au, Ir, Os, Pd, Rh, Ru, Se, Tl, Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn in nedaplatin for injection, nedaplatin and excipients. **Methods:** Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to establish a method for the contents of 23 elemental impurities in nedaplatin for injection, nedaplatin and excipients, and relevant methodological validation were carried out. The samples were pre-treated by directly dissolution. **Results:** The method simultaneously determined 23 elemental impurities. The response values of the 23 elemental impurities showed a good linear relationship with their mass concentrations ($r \geq 0.99$). The relative standard deviations (RSDs) of the repeatability tests were less than 9% ($n=6$), and the average recovery rates ranged from 94% to 116% ($n=9$), which all met the requirements of methodological validation. The contents of 23 elemental impurities in total 16 batches from 4 manufacturers of nedaplatin for injection were all below 30% of the limits specified by ICH Q3D. **Conclusion:** The established ICP-MS method is simple, sensitive, accurate, and has good specificity and repeatability. It can be used as a quality control detection method

第一作者简介: 黄晓春, 博士, 副主任药师; 研究方向: 药物分析及质量控制。Tel: 010-52779629; E-mail: huangxc_2016@163.com

* 通讯作者简介: 车宝泉, 博士, 主任药师; 研究方向: 药物分析与质量控制。Tel: 010-52779687; E-mail: chebaoquan@126.com

for 23 elemental impurities in the platinum based anti-tumor drug substances and products.

Key words: elemental impurities; nedaplatin for injection; ICP-MS; risk assessment

奈达铂(nedaplatin)为顺式-乙醇酸-二氨合铂,属第二代有机铂类抗肿瘤药;具有化学稳定性较高、水溶性好、高效广谱的优点,注射用奈达铂临床广泛应用于呼吸系统、生殖系统、泌尿系统和头颈部等常见恶性肿瘤的治疗^[1]。特定元素杂质的固有毒性、催化活性是患者用药安全的潜在风险^[2]。奈达铂分子中铂含量占64.3%,由铂引入无机元素杂质的风险高。现行的注射用奈达铂标准中均无元素杂质控制的检查项目,按照ICH Q3D(R2)的元素杂质指导原则、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》的要求,建立一种基于ICP-MS技术^[3]测定注射用奈达铂原辅料及制剂中23种元素杂质含量的方法,为相关原辅料及制剂质量标准提升提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Thermo iCap RQ 电感耦合等离子体质谱仪(赛默飞世尔公司),Pall 纯水机(颇尔公司)及Eppendorf multipette E3x 电功移液器(艾本德公司);XS205DU-电子天平(梅特勒公司)。

1.2 试药

硝酸(北京化学试剂研究所 BV III级)、18.2M Ω 超纯水,内标标准溶液:Te 25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Sc 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Ge、In、Bi 5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Agilent,批号:0009874571);元素标准溶液 A:Hg 30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,As 15 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Cd 5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Agilent,批号:009874343);元素标准溶液 B:Ni 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Ag、Se 150 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,V 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Co 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Tl 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Agilent,批号:0009842603);元素标准溶液 C:Au、Ir、Os、Pt、Rh、Ru 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Agilent,批号:0009769258);元素标准溶液 D:Cr 11 000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Sn 6 000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Cu、Mo 3 000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Ba 1 400 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Sb 1 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,Li 550 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Agilent,批号:0009842591);Pb 元素标准溶液:GBW(E)080129,100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (中国计量科学研究院,批号:16121)。

样品来源于抽验的国内四家企业,8批次的注射用奈达铂制剂及相应的原料药(4批次)和辅料(4批次)。

2 方法与结果

2.1 仪器条件

电感耦合等离子体质谱仪射频功率 1 550 W,冷却气流量 14 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,雾化气体流量:0.94 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,蠕动泵转速 40 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$,采用动能歧视(Kinetic Energy Discrimination, KED)碰撞模式;数据采集方式为跳峰模式,驻留时间 0.02 s,扫描 20 次,重复 3 次。

2.2 溶液的配制

2.2.1 内标溶液 精密量取 1.2 项下内标标准溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加 2% 硝酸溶液稀释至刻度,摇匀,作为内标液(相当于 Te 质量浓度 250 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,Sc 质量浓度 100 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,In、Bi 质量浓度 50 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。检测时内标液和样品同步进样,目标元素杂质和采用的内标元素见表 1。

表 1 待测元素选用的同位素及内标元素

Tab. 1 Isotope and internal standard elements selected for the tested elements

Tested elements	m/z	Internal standard element
Li	7	Sc ⁴⁵
V	51	
Cr	52	
Co	59	
Ni	60	
Cu	63	
As	75	
Se	77	
Mo	95	IN ¹¹⁵
Ru	101	
Rh	103	
Pd	105	
Ag	107	
Cd	114	
Sn	118	
Sb	121	
Ba	137	
Os	189	Bi ²⁰⁹
Ir	193	
Pt	195	
Au	197	
Hg	200	
Tl	205	
Pb	208	

2.2.2 标准曲线溶液 以 ICH Q3D(R2) 元素杂质指导原则^[5] 及 USP 通则 232^[6] 中的注射剂元素杂质每日最大允许暴露量 (PDE) 为参考, 采用 ICH Q3D 指导原则中质量浓度转换方法 2a, 即特定每日摄入量的药品 (设定注射用奈达铂日最大剂量为 0.2 g) 中各组分元素杂质的通用允许质量浓度限度, 计算各元素杂质的通用允许质量浓度 (限度值) 见表 2。结合限度值及文献报道^[4] 结果, 配制以下质量浓度的各待测元素标准曲线溶液。

精密量取元素标准溶液 A、B、C 各 1 mL, 置同一 200 mL 量瓶中, 加 2% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为标准储备液 1 (相当于 Hg 质量浓度 150 ng · mL⁻¹, As 质量浓度 75 ng · mL⁻¹, Cd 质量浓度 25 ng · mL⁻¹, Ni 质量浓度 1 000 ng · mL⁻¹, Se 及 Ag 质量浓度 750 ng · mL⁻¹, V 质量浓度 500 ng · mL⁻¹, Co 质量浓度 250 ng · mL⁻¹, Tl 质量浓度 40 ng · mL⁻¹, Au、Pd、Ir、Os、Pt、Ru、Rh 质量浓度均为 500 ng · mL⁻¹)。精密量取标准储备液 1 溶液 0.25、0.5、1、2.5、5、10、25 mL 各置 100 mL 容量瓶中, 加 2% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为多元素对照品溶液 1 (STD1-1 ~ STD1-7), 上述元素的质量浓度范围见表 3 中的线性范围。

精密量取元素标准溶液 D 1 mL, 置 2 000 mL 量瓶中, 加 2% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为标准储备液 2 (相当于 Cr 质量浓度 5 500 ng · mL⁻¹, Sn 质量浓度 3 000 ng · mL⁻¹, Cu、Mo 质量浓度 1 500 ng · mL⁻¹, Ba 质量浓度 700 ng · mL⁻¹, Sb 质量浓度 600 ng · mL⁻¹, Li 质量浓度 275 ng · mL⁻¹)。精密量取标准储备液 2 溶液 0.25、0.5、1、2.5、5、10、25 mL 各置 100 mL 容量瓶中, 加 2% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为多元素对照品溶液 2 (STD2-1 ~ STD2-7), 上述元素的质量浓度范围见表 3 中的线性范围。

精密量取 Pb 元素标准溶液 0.1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加 2% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为标准储备液 3 (相当于 Pb 质量浓度 100 ng · mL⁻¹)。精密量取标准储备液 3 溶液 0.2、0.5、1、2、5、10、25 mL 各置 100 mL 容量瓶中, 加 2% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为标准曲线 STD3-1 ~ STD3-7 溶液; Pb 元素的质量浓度范围 0.2 ~ 25 ng · mL⁻¹。

2.2.3 供试品溶液 精密称取奈达铂原料和辅料适量, 分置不同的 20 mL 容量瓶中, 加 2% 硝酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制备的原料溶液 (含奈达铂 1 mg · mL⁻¹)、辅料溶液。

表 2 注射用奈达铂元素杂质可接受限度

Tab. 2 Limits of impurities in nedaplatin for injection

Element	Class	PDE/ ($\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)	Limit/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	30% Limit/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)
As	1	15	75	22.5
Cd	1	2	10	3
Hg	1	3	15	4.5
Pb	1	5	25	7.5
Co	2A	5	25	7.5
Ni	2A	20	100	30
V	2A	10	50	15
Ag	2B	10	50	15
Au	2B	100	500	150
Ir	2B	10	50	15
Os	2B	10	50	15
Pd	2B	10	50	15
Rh	2B	10	50	15
Ru	2B	10	50	15
Se	2B	80	400	120
Tl	2B	8	40	12
Ba	3	700	3 500	1 050
Cr	3	1 100	5 500	1 650
Cu	3	300	1 500	450
Li	3	250	1 250	375
Mo	3	1 500	7 500	2 250
Sb	3	90	450	135
Sn	3	600	3 000	900

精密称取注射用奈达铂制剂适量, 置 100 mL 容量瓶中, 加 2% 硝酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制备含奈达铂 1 mg · mL⁻¹ 的供试品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 取 2.2.2 项下制备的多元素对照品溶液 1、多元素对照品溶液 2 和 Pb 对照品溶液, 按照 2.1 项下实验条件进行测定, 以各元素测量值与内标测量值的比值 (y) 为纵坐标、相应检测质量浓度 (x) 为横坐标绘制标准曲线, 得到各元素的线性方程和相关系数。结果见表 2。结果表明, 各元素的质量浓度在设定的浓度 (0.062 5 ~ 1 375 ng · mL⁻¹) 范围内与其测量值呈良好的线性关系。

2.3.2 检测限 按照 2.1 项下实验条件取空白溶液连续测定 11 次, 以 3 倍及 10 倍空白响应值标准偏差所对应的质量浓度计算各元素的检测限和定量限; 结果详见表 3。各元素检测限远低于表 2 中各元素拟定的限度值, 方法灵敏度高。

表3 23种元素线性方程、检测限和加样回收率

Tab. 3 Results of linear, LOD and repeatability and stability of the elements

Element	linear equation	Range of linearity/(ng · mL ⁻¹)	r ²	LOD/(ng · mL ⁻¹)	LOQ/(ng · mL ⁻¹)
As	Y = 3 193.466 4X + 703.203 7	0.187 5 ~ 18.75	0.999 7	0.026	0.088
Cd	Y = 621 646.157 3X + 528.417 5	0.062 5 ~ 6.25	0.990 0	0.003	0.011
Hg	Y = 14 318.697 0X + 148.900 4	0.375 ~ 37.5	0.993 3	0.007	0.024
Pb	Y = 175 207.025x + 39 140.005	0.2 ~ 25	0.999 9	0.03	0.10
Co	Y = 669 563.075X + 137.964	0.062 5 ~ 6.25	0.993 1	0.000 1	0.000 4
Ni	Y = 17 150.410 5X + 2 225.603 0	2.5 ~ 250	0.991 4	0.006	0.020
V	Y = 29 913.660 6X + 673.670 1	1.25 ~ 125	0.994 4	0.003	0.011
Ag	Y = 67 719.453 8X + 45 245.307 3	1.875 ~ 187.5	0.990 4	0.09	0.29
Au	Y = 60 103.756 4X + 1 226.106 7	1.25 ~ 125	0.998 7	0.003	0.009
Ir	Y = 149 424.055 8X + 347.795 3	1.25 ~ 125	0.999 5	0.001	0.004
Os	Y = 53 335.430 7X + 11.101 3	1.25 ~ 125	0.999 7	0.000 2	0.000 7
Pd	Y = 30 200.951 3X + 8.888 3	1.25 ~ 125	0.998 0	0.002	0.005
Rh	Y = 155 406.310 5X + 1 911.459 7	1.25 ~ 125	0.999 4	0.004	0.013
Ru	Y = 26 436.530 3X	1.25 ~ 125	0.997 8	0.000 3	0.001
Se	Y = 154.950 7X + 7.772 1	1.875 ~ 187.5	0.999 4	0.034	0.113
Tl	Y = 189 499.667 3X + 98.135 4	0.1 ~ 10	0.995 7	0.0006	0.002
Ba	Y = 22 867.054 5X + 11 342.405 2	1.75 ~ 175	0.995 3	0.179	0.598
Cr	Y = 25 835.3174X + 2 394.426 4	13.75 ~ 1 375	0.997 1	0.008	0.026
Cu	Y = 37 388.348 0X + 19 149.230 3	3.75 ~ 375	0.998 6	0.053	0.177
Li	Y = 358.804 5X + 13.368 6	0.687 5 ~ 68.75	0.999 3	0.024	0.081
Mo	Y = 21 614.522 1X + 107.646 2	3.75 ~ 375	0.999 8	0.002	0.005
Sb	Y = 41 256.923 1X + 398.104 6	1.5 ~ 150	0.998 9	0.002	0.007
Sn	Y = 29 697.628 7X + 1 135.741 7	7.5 ~ 750	0.994 7	0.008	0.026

2.3.3 精密度 取各上述各元素标准曲线系列溶液中的 STD1-3, STD2-3 及 STD3-3, 进样, 分别重复测定 6 次, 计算 RSD; 23 种元素的 RSD 在 0.4% ~ 8.7% 之间, 方法的精密度良好。

2.3.4 加样回收率试验 利用 2% 硝酸溶液中直接加入适量的 2.2.2 项下标准储备液 1、标准储备液 2、标准储备液 3 和适量的 2 mg · mL⁻¹ 的右旋糖酐 40-右旋糖酐 70 (1:1) 混合辅料溶液进行低、中、高质量浓度的加样回收率试验。分别精密量取上述溶液 0.5、1、1.5 mL 各 3 份, 精密加入 5 mL 混合辅料溶液, 分别置 10 mL 容量瓶中, 用 2% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。测定各元素杂质含量, 计算回收率, 结果见表 4; 各元素加样回收率均值在 90% ~ 120% 之间, RSD 值在 1.8% ~ 9.2% 之间 (n=9), 方法的准确度满足分析要求。

2.4 样品元素杂质测定结果

利用建立的 ICP-MS 方法对 2.2.3 项下制备的供试品进行 23 种元素杂质的检测, 结果数据见表 5。奈达铂原料、辅料及制剂共 16 份样品中, 均检出

的元素杂质为 Pb、Ag、Au、Os 及 Mo; 半数样品中检出的元素杂质为 As、V、Ir、Ba、Sn、Cr、Cu 及 Sb; 其中 Se 元素仅在辅料中检出。Hg、Co、Pd、Ru、Tl 在所有样品中均未检出 (低于检测限)。各企业注射用奈达铂制剂中检出的 Pd 元素检出量为 3.03 ~ 4.15 μg · g⁻¹, Ag 元素检出量为 1.47 ~ 15.87 μg · g⁻¹, Cr 元素检出量为 0.31 ~ 1.03 μg · g⁻¹。注射用奈达铂中的 23 种元素杂质含量均小于依据 ICH Q3D (R2) 计算限度值 (见表 2) 的 30%, 各企业制剂元素杂质控制较好, 风险较低。

3 讨论

3.1 供试品溶液制备方法的选择

注射用奈达铂处方中仅含右旋糖酐 40 或右旋糖酐 70 一种辅料, 原辅料的比例范围为 1:1 ~ 1:4; 制剂为采用冻干工艺制成的无菌冻干块状物或粉末。按标示量制备的含奈达铂 1 mg · mL⁻¹ 的注射用奈达铂供试品溶液无色澄清。基于 ICP-MS 方法进行元素杂质分析的样品前处理方法一般包括直接

续表 5 (Tab. 5 continued)

Element	Samples of company A ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)				Samples of company B ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)				Samples of company C ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)				Samples of company D ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)			
	FL-1	YL-2	ZJ-1	ZJ-2	FL-2	YL-2	ZJ-3	ZJ-4	FL-3	YL-3	ZJ-5	ZJ-6	FL-4	YL-4	ZJ-9	ZJ-10
Ba	0.48	/	6.93	13.65	/	/	6.11	24.17	*	/	/	/	0.33	/	6.92	/
Li	/	/	/	/	/	/	*	3.87	/	/	/	/	/	/	/	*
Mo	0.04	0.01	0.08	0.07	0.12	*	0.1	0.18	0.02	0.01	0.09	0.1	0.08	*	0.08	0.05
Sn	*	/	*	*	0.22	/	/	*	*	/	*	0.39	*	/	3.66	0.49
Cr	0.16	0.04	1.03	0.44	0.05	*	0.45	0.31	0.1	/	0.71	0.52	0.15	0.03	0.69	0.85
Cu	1.45	0.54	/	34.3	1.09	1.04	14.66	9.86	1.22	0.76	/	12.47	1.51	0.83	8.73	/
Sb	0.02	/	/	0.09	0.02	/	0.25	0.03	0.06	/	/	0.06	0.03	/	0.27	5.49

注: FL - 辅料; YL - 原料; ZJ - 制剂; / - 未检出; * - 检出但低于定量限。

Note: FL - excipient; YL - raw material; ZJ - formulation; / - indicates not detected; * - indicates detected but below the quantification limit.

稀释、直接溶解和微波消解等^[6], 基于预实验结果和文献报道^[4], 供试品经 2% 硝酸溶解后直接进样测定。方法学考察及检测结果显示基于 ICP-MS 方法采用 2% 硝酸溶解后直接进样可用于注射用奈达铂相关原辅料及制剂的元素杂质测定, 方法准确度、灵敏度、精密度均能满足分析要求。

3.2 各元素杂质的含量控制

检测的 16 批次注射用奈达铂相关的原料、辅料及制剂中的各元素杂质含量小于 ICH Q3D(R2) 限度值的 30%, 原辅料及制剂的元素杂质含量控制良好。元素杂质测定结果显示, I 类元素杂质 Pb 在所用原辅料及制剂中均检出, As 元素杂质质量浓度企业 C 制剂的检出量显著高于其他 3 家企业(2 倍以上); II 类元素杂质 Ag、III 类元素杂质 Ba 和 Cu 在个别企业的制剂中出现异常高值, 这提示产品质量的安全风险。各企业原料和辅料的元素杂质检出总体低于制剂的元素杂质检出, 尤其是 As、Pb、Ag、Ba、Cu 等元素杂质; 提示注射用奈达铂制剂生产过程中元素杂质引入的可能及风险; 可重点关注注射用水、生产涉及的设备、管路和/或活性炭等。

4 小结

建立了 ICP-MS 法测定注射用奈达铂相关原辅料及制剂 23 种元素杂质含量的方法, 覆盖 ICH 指导原则 24 种除铂元素(2B 类)外的所有元素杂质,

其科学性与可靠性通过方法学验证; 方法操作简单、灵敏度高、专属性强、重复性好; 为铂类抗肿瘤药物原辅料及制剂相关元素杂质风险评估提供参考, 利于标准提高和质量提升。

参考文献

- [1] ALISON B. Martindale: The complete drug reference, 39th ed [S]. London: Pharmaceutical Press, 2017:847.
- [2] 张芸, 王亚敏. 基于 ICH Q3D(R2) 解读药品元素杂质研究的基本考虑 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32 (17): 1719.
ZHANG Y, WANG Y. General considerations for the evaluation of elemental impurities in drug products based on ICH Q3D (R2) [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(17): 1719.
- [3] MITTAL M, KUMAR K, ANGHORE D, et al. ICP-MS: Analytical method for identification and detection of elemental impurities [J]. Curr Drug Discov Technol, 2017, 14(2):106.
- [4] 还传静, 王思寰, 李悦. 微波消解/电感耦合等离子体质谱法测定注射用奈达铂中微量金属元素 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38 (14): 1492.
HUAN CJ, WANGSH, LI Y. Determination of elements in nedaplatin for injection by microwave digestion-ICP-MS [J]. Chin Hosp Pharm J, 2018, 8(14):1492.
- [5] ICH. ICH Q3D (R2): guideline for elemental impurities [S]. [2022-04-26]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf
- [6] USP-NF2024. < 232 > ELEMENTAL IMPURITIES-LIMITS [S]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-D42B645F-6157-4ED7-B0AC-DA2EB52BC7D6_3_en-US?source=TOC.

(收稿日期 2024-09-14)